

Rec'd PCT/PTO 22 APR 2005

10/532268  
532, 268

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
13 de Mayo de 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 2004/039342 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: A61K 7/16

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/ES2003/000562

(22) Fecha de presentación internacional:  
31 de Octubre de 2003 (31.10.2003)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
P200202506 31 de Octubre de 2002 (31.10.2002) ES

(71) Solicitante e

(72) Inventor: SEGURA LUDEÑA, Miguel Angel [ES/ES];  
Narcis Monturiol, 36 ático 2º, 08860 CASTELLDEFELS  
(BARCELONA) (ES).

(74) Mandatarios: DAVILA BAZ, Angel etc.; C/O CLARKE,  
MODET & CO., Goya, 11, 28001 MADRID (ES).

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:  
— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección  
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al  
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: ORAL ANTIMICROBIAL COMPOSITION AND USE THEREOF IN THE TREATMENT OF DENTAL PLAQUE AND GINGIVITIS

(54) Título: COMPOSICIÓN ORAL ANTIMICROBIANA, Y USO EN EL TRATAMIENTO DE LA PLACA DENTAL Y GINGIVITIS

(57) Abstract: The invention relates to an oral antimicrobial composition and to the use thereof in the treatment of dental plaque and gingivitis. The inventive composition is characterised in that it comprises: between 0.5 and 2 wt.-% active carbon as a surface active agent, between 2 and 3 wt.-% Carbopol 934 as a thickening agent, between 0.05 and 6 wt.-% flavouring agents and between 0.01 and 40 wt.-% sweetening agents.

(57) Resumen: Composición oral antimicrobiana, y uso en el tratamiento de la placa dental y gingivitis, caracterizada porque dicha composición comprende: - Carbón activo como agente superficactivo: de 0,5 a 2% en peso. - Carbopol 934 como agente aglutinante: de 2% a 3% en peso. - Aromatizantes: de 0,05 a 6% en peso- Edulcorantes: 0,01 a 40% en peso.

WO 2004/039342 A1

## COMPOSICIÓN ORAL ANTIMICROBIANA, Y USO EN EL TRATAMIENTO DE LA PLACA DENTAL Y GINGIVITIS

### 5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una composición oral antimicrobiana que incorpora carbón activo, y uso de la misma en el tratamiento de la placa dental, gingivitis, periodontitis y otras enfermedades dentales.

10

### Estado de la Técnica

Como es bien conocido, la placa dental es una masa bacteriana densa, heterogénea y no calcificada que se adhiere firmemente a la superficie del diente. Las bacterias contenidas en la placa poseen varios grados de actividad patógena y son responsables en parte de la caries dental, gingivitis, halitosis y enfermedad periodontal.

15

*Streptococcus mutans*, es una de las bacterias halladas en la placa dental y posee un alto potencial cariogénico en diferentes animales de laboratorio.

20

*Actinomyces viscosus*, otra bacteria de la placa dental, ha sido asociada con la gingivitis y la caries superficial de las raíces. Obviamente, la eliminación o inhibición de la formación de la placa reducirá significativamente la aparición de estas enfermedades.

25

La placa se elimina generalmente empleando limpieza mecánica usando un dentífrico abrasivo, mediante un hilo o utilizando un enjuague antibacteriano (antiplaca) para la boca. Sin embargo, la placa depositada entre los dientes es difícil de eliminar mediante limpieza mecánica y el hilo no elimina la placa situada en el borde gingival. Los enjuagues antiplaca sirven como accesorio a la eliminación mecánica de la placa. Hasta la fecha, no

30

35

- 2 -

se ha descubierto un enjuague antiplaca que pueda substituir a la eliminación mecánica de la misma. Los enjuagues son a menudo ineficaces en las últimas etapas del desarrollo de la placa y son inútiles si la placa se ha calcificado formando cálculo o sarro.

La formación de la placa sobre un diente limpio, generalmente comienza con la formación de una película o cutícula compuesta por constituyentes de la saliva. La película es una capa amorfa y membranosa que cubre la superficie del esmalte y se compone de glicoproteínas de la saliva, polipéptidos y otros constituyentes de la saliva que se han absorbido selectivamente sobre la superficie del diente. Normalmente la película está libre de bacterias. La película se forma en los minutos que siguen a la limpieza del diente y los materiales absorbidos se transforman finalmente en una capa altamente insoluble. A continuación tiene lugar una adherencia inicial de bacterias sobre la película adquirida. Seguidamente estas bacterias producen polisacáridos extracelulares, llamados glucanos, a partir de sacarosa catalizada por la enzima glucosiltransferasa que ayuda al atrapamiento y adherencia de otras bacterias.

El potencial cariogénico de *S. mutans*, por ejemplo, se asocia con su capacidad para formar la placa dental y esta capacidad depende de la síntesis de polisacáridos extracelulares a partir de sacarosa.

Además de la adherencia inicial y la catálisis de la glucosiltransferasa que ayuda a la adherencia, tiene lugar la coagregación de varias especies de bacterias en la que las bacterias específicas se unen unas a otras sintetizando polímeros que unen células similares y

- 3 -

diferentes aunque hay algunas especies que no se coagregarán.

- Por otra parte, el carbón activado se caracteriza por sus miles de pequeños poros que, como consecuencia, le confieren una enorme área superficial.
- En los tipos más corrientes de carbón, la superficie interna total de dichos poros varia de 500 a 1.400 m<sup>2</sup>/g. Puesto que la eficacia de un adsorbente está relacionada directamente con su superficie total, los carbones activados son adsorbentes muy eficaces debido precisamente a la importante superficie total que presentan.
- En la adsorción de moléculas más grandes en líquidos se utilizan habitualmente poros de 2 a 10 nanómetros de ancho.
- La adsorción es un fenómeno natural mediante el cual las moléculas de un líquido o gas se fijan en la superficie interna o externa de un sólido.
- Por otro lado, como no están completamente rodeadas por otras moléculas, éstas en la capa superficial están sujetas a fuerzas inestables. Como estas moléculas pretenden alcanzar un estado de equilibrio, se crea una tensión o energía superficial. Esta energía de superficie es una fuerza de atracción y si es suficientemente fuerte, supera la energía de las otras moléculas que se adherirán o serán absorbidas en la superficie. Estas fuerzas son conocidas como 'Fuerzas de dispersión de London.
- En un esfuerzo para eliminar la placa dental, en el estado de la técnica anterior se han descrito agentes

- 4 -

incorporados a preparados orales que inhiben la formación de dicha placa más que provocar su eliminación como anteriormente se ha descrito.

- 5 En la Patente de EE.UU. N° 4.117.107 se describe un método para retardar la formación de la película y la placa que incluye poner en contacto los lugares de formación y crecimiento de la placa con un preparado dental que contiene ciertas amidobetaínas de ácidos  
10 grasos.

- De forma similar la Patente de EE.UU. N° 4.130.637 proporciona compuestos de betaína derivados de 50 compuestos de amonio cuaternarios de ácidos  
15 alquildimetilcarboxílicos superiores, efectivos en el control de la placa dental, sin producir una decoloración de los dientes estéticamente inaceptable.

- La Patente de EE.UU. 4.360.515 proporciona compuestos  
20 para prevenir la fijación de la placa dental a los dientes que comprenden ciertos alcoxinaftalenos sulfonados y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

- 25 La Patente de EE.UU. 3.981.989 trata de un preparado oral para la prevención de la caries dental que contiene dextranasa estabilizada con una proteína especial tal como gelatina o peptona. También pueden añadirse agentes superficiactivos no iónicos con un agente superficiactivo  
30 aniónico para dar estabilidad a la dextranasa. El aciltaurato sódico es un agente superficiactivo aniónico adecuado y preferiblemente está presente en una proporción del 0,5% al 5% en peso del preparado oral.

- 35 La Solicitud de Patente Británica N° 990.957 describe una

- 5 -

5 pasta dentífrica que contiene iones estroncio para el tratamiento de dentinas hipersensibles que contiene, entre otras cosas, agentes espumantes superficiactivos compatibles incluyendo condensados de ácido graso y N -metiltaurina.

10 Con estos antecedentes, resulta evidente que sería deseable poder disponer de un nuevo agente que resuelva los inconvenientes del estado de la técnica antes mencionados.

Descripción detallada de la Invención

15 La presente invención, proporciona una composición inhibidora de la placa efectiva que contiene un agente superficiactivo, el carbón activado, que actúa para prevenir la adherencia inicial de las bacterias y la formación de polisacáridos extracelulares a partir de bacterias que son catalizadas por la glucosiltransferasa en la formación de la placa y, por tanto, inhiben  
20 substancialmente su formación. Los agentes superficiactivos son efectivos a muy bajas concentraciones y son adecuados para su uso en composiciones orales.

25 En resumen, la invención proporciona un preparado o composición oral, tal como una solución para lavados bucales, para enjuagues, una pasta dentífrica y similares, que contiene un agente superficiactivo que actúa inhibiendo la formación de la placa mediante  
30 inhibición de la adherencia inicial de las bacterias a las superficies de dentina y adicionalmente, inhibe la catálisis de la glucosiltransferasa para prevenir la síntesis de polisacáridos extracelulares a partir de la sacarosa, actuando también en la prevención de caries o  
35 regresión de las mismas durante su formación.

- 6 -

Debida a la capacidad de adsorción del carbón activado, es muy útil en capturar los ácidos que atacan el esmalte dental debida a la descomposición bacteriana que se produce en la misma, así mismo y debido a su capacidad dúctil y ligeramente abrasiva es de mucha utilidad en la eliminación de la placa dental y también contrarresta la interacción/ataque que produce el virus de la caries en el esmalte dental. En resumen nos hallamos ante un hallazgo simple pero a la vez singular en la perspectiva de la limpieza bucal que lleva a sus usuarios a higienizar de una forma novedosa y completa la superficie dental; también y como inhibidor de los ácidos de descomposición bacteriana y/o vírica se muestra útil y eficaz en una clara oposición al avance de procesos periodontales conocidos como Gingivitis o Periodontitis avanzada (Piorrea), Caries y Sarro (Placa Dental).

Formula Cualitativa: Excipiente: Agua desionizada, Carbopol 934, Principio Activo: Carbón Activado de origen Mineral o Vegetal.

En la fase de ensayo clínico se ha demostrado que la aplicación del gel con cepillos de dientes no humedecidos tiene una eficacia mayor en cuanto a la brevedad en la consecución de resultados visibles en el tratamiento de la placa dental y de los procesos cariogénicos, también y como resultado de dichos ensayos empíricos en los grupos de actuación en base al preparado se ha observado una mayor actuación del producto utilizando cepillos electromecánicos, sin embargo cuando los cepillos son previamente humedecidos se observa una disminución de la efectividad del compuesto que podemos evaluar en un 20% aproximadamente de prolongación en el tiempo del tratamiento con el agente superficiactivo.

El agente superficiactivo de mención en los estudios de

- 7 -

campo efectuados, es el carbón activo en polvo fino cuyo espesor medio habitual es de 98-100% < 150 micras 60-65% < 45 micras.

- 5 De acuerdo con la presente invención se proporciona un gel en medio oral cuyo agente superfiactivo es el carbón activado en las proporciones anteriormente descritas.

10 El agentes superficiactivo antiplaca de la invención pueden incorporarse fácilmente a composiciones orales que contienen agua o agua/alcohol tales como soluciones para lavados bucales, aerosoles, enjuagues, pastas dentífricas, cremas dentales, geles o polvos dentales.

- 15 Preferiblemente el agente superficiactivo está presente en cantidades desde aproximadamente un 0,5% hasta aproximadamente un 2% del peso total.

20 En una forma de la invención, la composición oral puede ser un líquido tal como una solución para lavado bucal, un aerosol o un enjuague. En tales composiciones el vehículo es típicamente una mezcla alcohol/agua. Generalmente la relación de agua total a alcohol en una preparación para lavados bucales está en el intervalo de  
25 entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 20:1, preferiblemente de entre 30 aproximadamente 3:1 y aproximadamente 20:1 y más preferiblemente de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 10:1 en peso. La cantidad total de mezcla agua/ alcohol en un preparado  
30 para lavados bucales está típicamente dentro del intervalo de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 82,5% en peso de la composición. El valor del pH de tal preparado para lavados bucales es generalmente de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 y preferiblemente  
35 de aproximadamente 5 aproximadamente. Un pH inferior a



- 8 -

4 es irritante para la cavidad bucal y un pH superior a 9 produce una sensación desagradable en la boca.

- 5 Preferiblemente el carbopol está presente en cantidades desde aproximadamente un 2% hasta aproximadamente un 3% del peso total.

10 En los preparados orales de esta invención pueden estar presentes compuestos provistos de flúor. Estos compuestos pueden ser ligeramente solubles en agua o completamente solubles en agua y se caracterizan por su capacidad para liberar iones fluoruro o iones que contienen fluoruro en agua. Compuestos típicos que aportan flúor son sales  
15 inorgánicas de flúor tales como sales solubles de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, y sales de metales pesados, por ejemplo, fluoruro sódico, fluoruro potásico, fluoruro amónico, fluoruro cuproso, fluoruro de zinc, fluoruro de estaño, fluoruro bórico, fluorosilicato  
20 sódico, fluorosilicato amónico, fluorozirconato sódico, monofluorofosfato sódico, mono y difluorofosfato de aluminio y pirofosfato de sodio y calcio fluorado.

25 Se prefieren las sales de metales alcalinos, fluoruros de estaño y los monofluorofosfatos tales como el fluoruro sódico y de estaño, el monofluorofosfato sódico y mezclas de los mismos.

30 En una composición líquida oral tal como una solución para lavados bucales, el compuesto que aporta flúor está generalmente presente en una cantidad suficiente para liberar hasta aproximadamente un 0,15%, preferiblemente de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0.1% y más preferiblemente de aproximadamente un 0.001% a  
35 aproximadamente un 0,05% de fluoruro en peso del

- 9 -

preparado.

La composición oral puede también contener aromatizantes y colorantes adicionales.

5

En el caso de que se utilicen edulcorantes auxiliares, la presente invención contempla la inclusión de aquellos edulcorantes bien conocidos en la técnica, incluyendo edulcorantes naturales y artificiales. De este modo, pueden elegirse edulcorantes adicionales en pequeñas cantidades de la siguiente lista no limitativa.

10

Agentes edulcorantes solubles en agua tales como monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribosa, glucosa, manosa, galactosa, fructosa, dextrosa, sacarosa, maltosa, almidón o sólidos de jarabe de maíz parcialmente hidrogenados y alcoholes sacáridos tales como sorbitol, xilitol, manitol y mezclas de los mismos.

20

Edulcorantes artificiales solubles en agua tales como las sales solubles de ciclamato y similares.

25

Edulcorantes con base de dipéptidos tales como el éster metílico de la L -fenilalanina y los materiales descritos en la Patente de EE,UU. N° 3,492,131 y similares. eral la cantidad de edulcorante variará con la cantidad deseada de los edulcorantes elegidos para un preparado oral particular. Esta cantidad será normalmente de un 0,01% hasta aproximadamente un 40% en peso. Los edulcorantes naturales solubles en agua descritos anteriormente se usan preferiblemente en cantidades de aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 40% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente un 10% hasta aproximadamente un 20% en peso de la composición final.

35

-10-

En contraste, los edulcorantes artificiales descritos se usan en cantidades de aproximadamente un 0,005% hasta aproximadamente un 5,0% y más preferiblemente de aproximadamente un 0.059 hasta  
5 aproximadamente un 2,5% en peso de la composición final.

Estas cantidades son necesarias ordinariamente para alcanzar un nivel deseado de dulzor independientemente del nivel de aroma alcanzado con los aromatizantes.

10

Los aromatizantes adecuados incluyen aromas naturales y artificiales, y aromas de menta tales como hierbabuena y menta verde. Se contemplan aromas cítricos tales como de naranja y limón, varios aromas de frutas, tanto  
15 individuales como mezclados y similares. Los aromatizantes se utilizan generalmente en cantidades que variarán dependiendo del aroma individual y pueden, por ejemplo, variar en cantidades de aproximadamente un 0.05% hasta aproximadamente un 6% en peso de la composición  
20 final.

Debido al carácter absorbente no solo de materiales orgánicos e inorgánicos también el agente superfiactivo y abrasivo conocido como carbón activado por su color negro  
25 intenso : hace innecesario el añadido de coloraciones adicionales pues el color negro del carbón activado absorbe toda coloración inicial.

Las composiciones orales pueden también ser de carácter  
30 substancialmente sólido o pastoso tales como cremas dentales, pastas dentífricas, polvos dentales o geles. Las preparaciones orales sólidas o pastosas contienen materiales para pulir aunque en este caso el agente superfiactivo como es el carbón activado cumple dicha  
35 función. Materiales típicos para pulir son materiales

-11-

abrasivos en partículas que tienen tamaños de partícula de hasta aproximadamente 98-100% < 150 micras 60-65% < 45 micras. Dentro de estos materiales se pueden incluir de forma ilustrativa y no limitativa el metafosfato sódico insoluble en agua, metafosfato potásico, fosfato tricálcico, fosfato cálcico dihidratado, pirofosfato cálcico, ortofosfato magnésico, fosfato trimagnésico, carbonato cálcico, alúmina, silicato de aluminio, silicatos de zirconio, sílice, bentonita, y mezclas de los mismos.

Para pastas dentífricas y cremas dentales el contenido de agua es aproximadamente de un 25% aun 50% en peso.

Además el vehículo oralmente aceptable puede incluir ingredientes opcionales, tales como detergentes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes anticaries, además de la fuente de ion fluoruro, agentes que evitan la formación de cálculos, agentes desensibilizadores de los dientes, agentes colorantes, conservantes y pigmentos. Los detergentes útiles incluyen las sales solubles en agua de los alquil sulfatos que tienen de 10 a 18 átomos de carbono en el radical alquilo, tales como el lauril sulfato sódico, pero también pueden usarse otros detergentes aniónicos así como no aniónicos, bipolares, catiónicos y anfóteros. Un Agente que evita la formación de cálculos comprende un polifósforo de metal alcalino soluble en agua, por ejemplo, tripoliosíaco sódico y similares, una fuente de ion fluoruro y, si así se desea, un policarboxilato polimérico lineal sintético con un peso molecular de 2000 a un millón.

En geles claros se prefieren agentes para pulir de sílice coloidal y complejos aluminosilicatados de o metales alcalinos ya que tienen índices de refracción cercanos a

-12-

los índices de refracción de los sistemas líquidos de agentes gelificantes usados comúnmente en dentífricos.

- En general, las composiciones orales antiplaca de la presente invención se preparan como sigue. Si se añadiera edulcorante éste se disuelve y se mezcla hasta que se disuelve, entonces se añade suficiente agua, alcohol o mezclas de los mismos con mezcla hasta que se alcanza el volumen final de la solución. Cuando se incluyen en la composición colorantes, edulcorantes artificiales y aditivos similares, se añaden al mismo tiempo que el edulcorante. El agente superficiactivo antiplaca también puede añadirse como ingrediente final.
- En la formulación del preparado dentífrico de acuerdo con la presente invención, el agente antimicrobiano contra la placa y contra la gingivitis además de procesos cariogénicos y el abrasivo dental esta compuesto por un solo agente superficiactivo que es el Carbón Activado de origen mineral y/o vegetal, el cual se incorpora en un vehículo dental oralmente aceptable que puede ser anhidro, pero que preferiblemente es un vehículo dental acuoso oralmente aceptable, para formar un material semi sólido extruible y estable en almacenamiento sólido como pasta o gel dentífrico.

- Como es convencional, el vehículo dental oralmente aceptable comprenderá un vehículo aglutinante y o espesante, tal como gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, carbopol, goma xantana, carregenatos, alginatos, éteres de celulosa y éteres o sílice. En la formulación del vehículo dental acuoso oralmente aceptable y preferido, se emplea un humectante adecuado, tal como la glicerina, sorbitol, propilenglicol o polientilenglicol.
- Se emplean técnicas de fabricación convencional

-13-

para fabricar el gel dentífrico de acuerdo con la presente invención, que normalmente tendrán un pH de 4 a 9.

- 5 El gel dentífrico de la presente invención se usa aplicando el gel dentífrico a los dientes preferiblemente estando éste sin humedad residual.
- Frotando los dientes con el gel dentífrico de la presente invención, se reduce la formación de placa dental, gingivitis y detiene los procesos cariogénicos.
- 10

Exposición detallada de un modo de realización

A continuación la invención será ilustrada por el siguiente ejemplo no limitativo del alcance de la misma.

- 15 Todas las partes y porcentajes mencionados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son en peso con respecto al peso total de la composición oral, a menos que se especifique otra cosa.
- 20 Se preparó una gel dentífrico a partir de los siguientes ingredientes para 100ml de capacidad total:

INGREDIENTES	% P/P
Carbopol 934	2,000
Carbón Activado	1,500
Mentol	0,250
Aroma cítrico de menta	1,000
Sacarina sódica	0,250
Benzoato sódico	0,200
Excipiente Agua desionizada	C.S.
	100,000%

- 25 Se realizó un estudio paralelo de grupos, aleatorio de tres meses, para comparar el dentífrico antimicrobiano de

-14-

la Invención con un dentífrico de control que contenía fluoruro sódico pero sin el agente contra la placa y contra la gingivitis y los procesos cariogénicos del gel dentífrico (Carbón Activado mineral y/o vegetal).

5

Se examinaron sujetos adultos para comprobar la presencia de la placa supragingival y gingivitis leves. Se admitieron los sujetos en el estudio basándose en un índice de gingivitis mínimo de 0,5 de acuerdo con la

10 Modificación No Invasora de Lobens del Índice de Loe-Silnesz. Se midió la placa usando la Modificación de Tursky de Quigley-Hein. Se introdujo un total de 57 sujetos en el estudio.

15 Los sujetos cualificados se asignaron a grupos de dentífrico por permutaciones aleatorias de dos.

Se asignaron treinta sujetos al gel dentífrico de la Invención y 27 al gel dentífrico de control. Todos los

20 sujetos recibieron una profilaxis oral completa para eliminar toda la placa supragingival, cálculos y manchas dentales extrínsecas.

Después a los sujetos se les proporcionó el gel dentífrico asignado, un cepillo de dientes nuevo de cerdas blandas e instrucciones de cepillar dos veces al día durante un minuto. Se prohibió el uso de otros dentífricos, colutorios, equipos de irrigación bucal y palillos durante el ensayo. Se evaluó la placa y la

30 gingivitis después del uso durante 12 semanas.

Los resultados de este ensayo demostraron que se retardaban tanto la placa como la gingivitis en un grado mayor en los sujetos que usaban el gel de la invención en

35 comparación con los que usaban el gel dentífrico de

-15-

fluoruro convencional de control. El efecto sobre la placa y la gingivitis fue visible después de solamente un uso de seis semanas y, después de 12 semanas, la diferencia entre los grupos activo y de control fue del 35% con respecto a la gingivitis y del 57% con respecto a la placa. La diferencia en las evaluaciones de la placa y de la gingivitis después de un tratamiento de 12 semanas alcanzó la significación estadística ( $P = 0,08$   $P = 0,03$ , respectivamente) en un ensayo T de una cola.

10

Los sujetos que usaron el gel dentífrico de la invención encontraron el sabor aceptable.

De este ensayo se concluye que el uso regular del gel dentífrico antimicrobiano de la invención reduce la placa dental en un 57% y la gingivitis en un 35% en comparación con una gel dentífrico de fluoruro convencional.

20



-16-

## REIVINDICACIONES

1. Composición oral antimicrobiana, caracterizada porque comprende:
  - 5 - carbón activo como agente superficiactivo: de 0,5 a 2% en peso.
  - Carbopol 934 como agente aglutinante: de 2% a 3% en peso.
  - Aromatizantes: de 0,05 a 6% en peso
  - 10 - Edulcorantes: 0,01 a 40% en peso.
2. Composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una cantidad eficaz de compuestos provistos de flúor.
- 15 3. Composición oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque dichos compuestos que aportan flúor se encuentran en cantidades de hasta 0,15% respecto al peso total, y preferiblemente de 0,001 a 0,05% respecto al peso total.
- 20 4. Composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los edulcorantes se encuentran preferiblemente en cantidades de 5% a 40% respecto al peso total, y más preferiblemente entre 10% y 20% respecto al peso total.
- 25 5. Composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque incorpora colorantes.
- 30 6. Composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque incorpora agentes desensibilizadores de los dientes.
- 35 7. Composición oral de acuerdo con la reivindicación 1,

-17-

caracterizada porque incorpora detergentes.

- 5 8. Composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque incorpora un agente que evita la formación de cálculos.
- 10 9. Uso de la composición oral antimicrobiana reivindicada anteriormente, en la elaboración de pastas dentífricas, geles dentífricos, enjuagues bucales y similares, para el tratamiento de la placa dental y gingivitis.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 03/00562

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**IPC 7 A61K 7/16**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**IPC 7 A61K**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**CIBEPAT,EPODOC,WPI**

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2229920 A(ENZO VELLUCI)10.10.1990, <b>page 1-3 example 3, claim 1-3,10,11.</b>	1,4,5,7,9
P,X	DE 10141450 A (KOC, Félix) 13.03.2003, <b>column 3, abstract.</b>	1,2,3,9
X	JP 2001058932 A (KISHO: K K) 06.03.2001, <b>examples 1,2, abstract.</b>	1,4,7,9
X	FR 2458282 A (DUBCEUF J.P.) 02.01.1981, <b>the whole document</b>	1,7,9
A	DE 19541761 A (KLEIN, R.) 15.05.1997, <b>the whole document</b>	1,9

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**30 January 2004 (30.01.04)**

Date of mailing of the international search report

**17 February 2004 (17.02.04)**

Name and mailing address of the ISA/

**S.P.T.O.**

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 03/00562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2229920	10.10.1990	DE 4008995 A FR 2645017 AB IT 1231458 B	11.10.1990 05.10.1990 07.12.1991
DE 10141450 A	13.03.2003	NONE	
JP 2001058932 A	06.03.2001	NONE	
FR 2458282 A	02.01.1981	NONE	
DE 19541761 A	15.05.1997	NONE	

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 03/00562

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> A61K 7/16

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

CIP<sup>7</sup> A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	GB 2229920 A (ENZO VELLUCI) 10.10.1990, página 1-3 ejemplo 3, reivindicación 1-3, 10, 11.	1, 4, 5, 7, 9
P, X	DE 10141450 A (KOC, Félix) 13.03.2003, columna 3, resumen.	1, 2, 3, 9
X	JP 2001058932 A (KISHO: K K) 06.03.2001, ejemplos 1, 2, resumen.	1, 4, 7, 9
X	FR 2458282 A (DUBCEUF J.P.) 02.01.1981, todo el documento.	1, 7, 9
A	DE 19541761 A (KLEIN, R.) 15.05.1997, todo el documento.	1, 9

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

\* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T"

documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X"

documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y"

documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&"

documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

30 Enero 2004 (30.01.2004)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

17 FEB 2004 17.02.04

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

H. Aylagas Cancio

N° de teléfono + 34 91 3495475

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 03/00562

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
GB 2229920	10.10.1990	DE 4008995 A FR 2645017 AB IT 1231458 B	11.10.1990 05.10.1990 07.12.1991
DE 10141450 A	13.03.2003	NINGUNO	
JP 2001058932 A	06.03.2001	NINGUNO	
FR 2458282 A	02.01.1981	NINGUNO	
DE 19541761 A	15.05.1997	NINGUNO	